

10/7/9,588

04/04/05

This page was created with Questel-Orbit Imagination

©Derwent Information

Lecithin gels prepn. for pharmacological use - by at least half dissolving an organic solvent and then adding water to gel the soln.

Patent Number : WO8900077

International patents classification : A61K-047/36 B01F-017/00 A61J-003/07 A61K-009/10

• Abstract :

WO8900077 A A novel gel (ie. highly viscous mass) is prepd. by (a) mixing lecithin or at least one lecithin-contg. material with at least one organic solvent; (b) stirring this suspension at a temp. up to 50 deg.C until at least 50 wt% of the lecithin or lecithin-contg. material is dissolved; (c) adding small amts. of water to the mixt. until the soln. solidifies.

USE/ADVANTAGE - The gel can be used to produce moulded bodies, pref. biocompatible articles esp. containers, capsules, foil or film. The moulded bodies can be produced using methods appropriate for polymer melts esp. press moulds and film pouring. The gels can be used in medicine and pharmacology esp. in pharmaceutical preps. or in bio-technology, esp. as enzyme carriers or cell carriers. (0/4)

EP-323494 B A method for the preparation of gels, also named highly viscous masses, characterised by mixing lecithin, purified by column chromatography or by a corresponding process, with at least one organic solvent, heating this suspension to a temperature up to 50 deg.C under stirring during such a long time until at least 50% by weight of the lecithin have dissolved, then adding water to the mixture in small portions until the solution solidifies spontaneously at a critical amount of water, and that the lecithin is added in an amount from 0.1 to 30% by weight, preferably from 0.5 to 15% by weight, referred to the organic solvent, and that the water is added in an amount from 0.001 to 30 volume %, preferably from 0.001 to 10 volume %, referred to the organic solvent. (Dwg.0/2)

• Publication data :

Patent Family : WO8900077 A 19890112 DW1989-05 Ger 30p *
AP: 1988WO-CH00114 19880627 DSNW: US DSRW: AT BE CH
DE FR GB IT LU NL SE
EP-323494 A 19890712 DW1989-28 Ger AP: 1988EP-0905345
19880627 DSR: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
CH-681427 AS 19930331 DW1993-18 A61K-047/36 AP:
1987CH-0002472 19870701
EP-323494 B1 19940119 DW1994-03 B01F-017/00 Ger 15p FD:
Based on WO8900077 AP: 1988EP-0905345 19880627; 1988WO-
CH00114 19880627 DSR: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
DE3887309 G 19940303 DW1994-10 B01F-017/00 FD: Based
on EP-323494; Based on WO8900077 AP: 1988DE-3887309
19880627; 1988EP-0905345 19880627; 1988WO-CH00114
19880627
Priority n° : 1987CH-0002472 19870701
Covered countries : 12
Publications count : 5
Cited patents : DE-388023; EP-227012; WO8602264 2.Jnl.Ref

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (ZAMB) ZAMBON GROUP SPA
(LUIS/) LUISI P L
Inventor(s) : LUISI PL

• Accession codes :

Accession N° : 1989-039568 [05]
Sec. Acc. n° CPI : C1989-017255

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B04-B01B B12-M03
D05-A01A4 D05-A03A D05-H10
Derwent Classes : B04 B07 D16 P33
Compound Numbers : R01833-M R01833-
P R00035-M R06818-M R00279-M
R03027-M

• Update codes :

Basic update code : 1989-05
Equiv. update code : 1989-28; 1993-18;
1994-03; 1994-10

THIS PAGE BLANK (USPTO)


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 4 : B01F 17/00, A61K 9/10	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/ 00077 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Januar 1989 (12.01.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH88/00114 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1988 (27.06.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: 2472/87-6 (32) Prioritätsdatum: 1. Juli 1987 (01.07.87) (33) Prioritätsland: CH (71)(72) Anmelder und Erfinder: LUISI, Pier, Luigi [IT/CH]; Moussonstrasse 22, CH-8044 Zürich (CH). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: LECITHIN GEL (54) Bezeichnung: LECITHINGELE (57) Abstract Gels, i.e. highly viscous substances, can be obtained by mixing lecithin or at least a lecithin-containing material with at least one organic solvent, heating this suspension to a temperature up to 50°C under stirring until at least 50 wt % of the lecithin or lecithin-containing material has dissolved, and adding water to the mixture in small quantities until the solution gels. Gels according to one of the claims 1 to 5 can be obtained by adding at least one active ingredient to the mixture before gelation, preferably a drug with proven or presumed therapeutic effect. Use of the gel to manufacture mouldings. Use of the gel in medicine or pharmacology, in particular as a pharmaceutical preparation, or in biotechnology, preferably as an enzyme carrier or cell carrier. (57) Zusammenfassung Gele, d.h. hochviskose Masse, dadurch erhältlich, dass man Lecithin oder wenigstens ein lecithinhaltiges Material mit wenigstens einem organischen Lösungsmittel mischt, diese Suspension auf eine Temperatur bis 50°C unter Rühren so lange erwärmt, bis sich wenigstens 50 Gew.-% des Lecithins oder Lecithinmaterials gelöst haben, dann dem Gemisch Wasser in kleinen Mengen zugibt, bis die Lösung erstarrt. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch erhältlich, dass man dem Gemisch vor der Erstarrung mindestens einen Wirkstoff zugibt, vorzugsweise ein Arzneimittel mit bewiesener oder vermuteter therapeutischer Wirkung. Verwendung der Gele zur Herstellung von Formkörpern. Verwendung der Gele in der Medizin oder Pharmakologie, insbesondere als pharmazeutische Präparate, oder in der Biotechnologie, vorzugsweise als Enzym- oder Zellenträger.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	ML Mali
AU Australien	GA Gabun	MR Mauritien
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	MW Malawi
BE Belgien	HU Ungarn	NL Niederlande
BG Bulgarien	IT Italien	NO Norwegen
BR Brasilien	JP Japan	RO Rumänien
CF Zentrale Afrikanische Republik	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SD Sudan
CG Kongo	KR Republik Korea	SE Schweden
CH Schweiz	LI Liechtenstein	SN Senegal
CM Kamerun	LK Sri Lanka	SU Soviet Union
DE Deutschland, Bundesrepublik	LU Luxemburg	TD Tschad
DK Dänemark	MC Monaco	TG Togo
FI Finnland	MG Madagaskar	US Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

Lecithingele

Stand der Technik

Gele sind Materialien, die auf vielen Gebieten der Technologie grosse Verwendung finden, z.B. in der Lebensmittelindustrie (Gelatingele), in der Kosmetik und Pharmakologie (die verschiedenen Salben, die als Gele verwendet werden), in der Photographie, bei den Trennungsverfahren (Chromatographie-Gele) und so weiter.

Der Ausdruck Gel wird heutzutage in der Technik wie auch in der wissenschaftlichen Literatur in einem ziemlich breiten und unspezifischen Sinn benutzt. In striktem Sinne sollte man dann von Gelen sprechen, wenn ein makromolekulares System vorliegt, in welchem die Ketten miteinander vernetzt sind, und welches eine unendliche Viskosität besitzt (" a phase that is largely liquid but incapable of flow because it is held rigid by molecular chains, usually cross-linked, that pass through it", wie definiert in "International dictionary of medicine and biology", Vol. II). Unter "Gele" versteht man jedoch viel häufiger einfach eine hochviskose Masse, und es werden dann die verschiedensten Definitionen angegeben. Wenn man z.B. bei der englischen Literatur bleibt, findet man folgendes:

" a two-phase colloidal system consisting of a solid and a liquid" (McGraw-Hill Encyclopedia of Chemistry, S.P.Parker edit., McGraw Hill Book Company, New York);

oder " a colloidal solution of a liquid in a solid" (Grant and Hackh's Chemical Dictionary, fifth edition, Mc Graw-Hill Book Company, New York);

oder , " a colloid in which the disperse phase has combined with the continuous phase to produce a viscous Jelly-like product" (Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11th Edition, Van Nostrand Reinhold Company, New York);

oder " a colloidal system with a finite, usually rather small, yield stress" (Pure and Appl. Chem., 31, 1972, S. 606)

- 2 -

Und wenn man auf die deutsche Literatur angewiesen ist, findet man auch eine Vielfalt von verschiedensten Definitionen, z.B.

" vom Gelatine abgeleitete Bezeichnung aus der Kolloidchemie für formbeständige, leicht deformierbare, an Flüssigkeiten und Gasen reiche disperse Systeme aus mindestens zwei Komponenten, die zumeist aus einem festen, kolloid zerteilten Stoff mit langen oder stark verzweigten Teilchen und einer Flüssigkeit (meist Wasser) als Dispersionsmittel bestehen" (Römpps Chemie-Lexikon, 8. Auflage, Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart);

oder "ein disperses System, bei dem die dispersen Bestandteile netz-oder wabenartig im Dispersionsmittel angeordnet und z.T. an den Berührungstellen miteinander verbunden sind" (Fachlexikon ABC Chemie, Band 1 A-K, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt, 1976).

Man unterscheidet zwischen chemischen und physikalischen Gelen (letzere sind solche, bei welchen die Gelstruktur nur durch physikalische Kräfte aufrecht erhalten wird, im Gegensatz zur chemisch kovalenten Vernetzung).

Es ist dann häufig so, dass Gele einfach als hochviskose Masse definiert werden, die eine hohe aber messbare (im Gegensatz zur unendlichen) Viskosität aufweisen. Diese hochviskose Masse wird dann im Detail bezüglich rheologischer Eigenschaften untersucht (siehe zum Beispiel A.H. Clark und S.B. Ross-Murphy, in Adv. Polymer Sci., 83, 1987, S.61).

In der Regel werden die Gele aus einer Lösung erhalten, wobei ein Verfahren angewendet wird, welches diese Lösung zur Erstarrung (Gelierung) bringt. Die Viskosität der hochviskosen Masse ist in der Regel um einige Zehnerpotenzen höher als die Viskosität der ursprünglichen Lösung. Die Bezeichnung "Gel" wird oft verwendet, auch wenn die Struktur der Masse nicht bekannt ist.

In dieser Schrift wird der Ausdruck "Gele" in diesem weitesten Sinne benutzt, nämlich im Sinne einer hochviskosen Masse, deren Struktur noch nicht geklärt ist.

- 3 -

Die am meisten bekannten und verbreiteten Gele sind die wässrigen Gele, in welchen Wasser als kontinuierliche Hauptkomponente verwendet wird, zu welcher eine Verbindung zugefügt wird, welche die Gelierung verursacht. In der Regel ist letztere ein wasserlösliches Polymer, wie z.B. Gelatine, oder ein Polysaccharid (Agarose). Es sind auch Organogele bekannt, in welchen die flüssige Hauptkomponente ein organisches Lösungsmittel ist und die Substanz, welche die Gelierung verursacht, ein apolares Polymer ist.

Vor kurzem ist eine spezielle Familie von Organogelen beschrieben worden, die sogenannten Mikroemulsionsgele, in welchen die flüssige organische Hauptkomponente eine Wasser-in-Öl Mikroemulsion ist, d.h. eine Lösung eines Tensides in einem organischen Lösungsmittel.

In diesem Falle geht man typischerweise von dem System AOT-Isooktan-Wasser aus (AOT ist das anionische Tensid bis(2-ethyl-hexyl) Natriumsulfosuccinat) wobei Gelatine in der wässrigen Mikrophase gelöst ist, und die Erstarrung des ganzen Systems induziert. Man braucht relativ viel Wasser, typischerweise 10-20 vol% bezüglich organisches Lösungsmittel. Solche Gele wurden in einem Patent (PCT EU 1303, 85 904 955.3) und später in einigen Veröffentlichungen beschrieben (G. Haering und P.L. Luisi, J.Phys. Chem., 90, 1986, S. 5892; C. Quellet und H.F.Eicke, Chimia, 40, 1986, S. 7).

Solche AOT-Isooktan Mikroemulsionsgele können aber als solche nicht in der Pharmakologie oder in der Nahrungsmittelindustrie Verwendung finden, weil sie nicht biokompatibel sind (wegen der grossen Menge an Alkanen und wegen AOT, beide toxisch).

Um ein biokompatibles Organogel herstellen zu können, müssen sowohl das organische Lösungsmittel, wie auch der gelierende Wirkstoff biokompatibel sein. Solche Gele waren bis jetzt noch nicht bekannt.

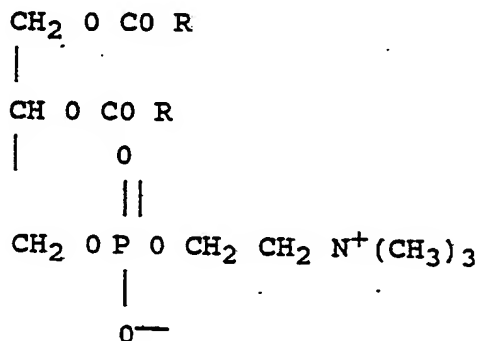
Man findet in einer deutschen Publikation die

- 4 -

Information, dass Gele aus Lecithin in Benzol (nur in diesem Lösungsmittel) gebildet werden können, und nur indem man die Lösung unterkühlt (H. Frischleider, G. Kleser, R. Lochman, R. Misselwitz and D. Zirwer, Chem. and Phys. Lipids, 21, 1978, S.131).

Wir haben jetzt mit Ueberraschung festgestellt, dass die Zugabe von minimalen Mengen Wasser zu einer Lösung von gut gereinigtem Lecithin in organischen Lösungsmitteln, wobei die Molarität des zugegebenen Wassers in einem genauen stöchiometrischen Verhältnis zu der Molarität des Lecithins steht, die Fähigkeit aufweist, die ganze organische Lösung in eine hochviskose Masse erstarren lässt.

Die wichtigste chemische Verbindung in der Erfindung ist Lecithin. Lecithin (oder Lezithin), ist der triviale Name für Phosphatidylcholin, ein Phospholipid, welches zur Gruppe der Glycerinphosphatide gehört. Wie im Lehrbuch für Biochemie von P. Karlson angegeben (Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 211), ist der Grundbaustein aller Glycerinphosphatide die sn-Glycerin-3-Phosphorsäure. Werden die beide freien Hydroxyle nun mit zwei langkettigen Fettsäuren verestert, so entsteht eine Phosphatidsäure. Im Phosphatidylcholin (oder Lecithin) ist die zweite saure Gruppe der Phosphorsäure noch mit einem Aminoalkohol verestert, dem Cholin.



- 5 -

Die Definition von Lecithin ist unabhängig von der Natur von R, obwohl natürlich vorkommende Lecithine bevorzugt Carboxylsäuren mit einer geraden Anzahl von C-Atomen zwischen 16 und 22 enthalten. Die Gruppe R kann auch eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten. Natürliche Lecithine, z.B. aus dem Eigelb oder der Sojabohne enthalten in der Regel eine Mischung von verschiedenen R Gruppen. Falls die Phosphatidylcholine synthetisch hergestellt sind, kann man von synthetischen Lecithinen sprechen. Es ist ferner zu bemerken, dass die Pharmazeuten oft den Ausdruck Lecithin als Synonym für "Lipide" oder Fette benutzen.

Die Erfindung, die hier beschrieben wird, ist durch die Merkmale in den unabhängigen Patentansprüchen gekennzeichnet. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Patentansprüchen definiert.

- 6 -

Beschreibung der Methode

Die Reinigung von Lecithin

Sojalecithin von Sigma (P 3644 Type IV) oder Eilecithin von Fluka (61755) wurden mittels Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt. Als Laufmittel benutzten wir CH_2Cl_2 : MeOH 1:1 (v/v). Mit dieser Methode ist es möglich, die meisten Verunreinigungen zu eliminieren. Dies ist in Fig. 1 gezeigt, welche eine Dünnschicht-Chromatographie von Lecithin darstellt: ungereinigtes Soja-Lecithin der Firma Sigma (1); dasselbe gereinigt mit unserer Methode (2); Eilecithin von der Firma Fluka ungereinigt (5) und gereinigt (4). Das Laufmittel war Chloroform: Methanol:Wasser = 65:25:4. Das erhaltene Lecithin mit einem Rf-Wert von 0.22 (Dünnschichtchromatographie in CHCl_3 :MeOH:H₂O 65:25:4 v/v/v) ist geeignet zur Herstellung der Gele.

- 7 -

Das Verfahren

Lösungen von Lecithinen in einer sehr grossen Vielfalt an Lösungsmitteln können bei Raumtemperatur in Gele umgewandelt werden, in dem man eine kritische und ganz kleine Menge Wasser zufügt (typischerweise 0.5 -1 % in v:v).

Das Wasser im System wird hier mit der Grösse w_0 definiert, welche den Quotient zwischen der Molarität Wasser und der Molarität Lecithin darstellt, i.e.

$$w_0 = [\text{H}_2\text{O}] / [\text{Lecithin}]$$

Für die Herstellung eines Gels benötigt man eine Lecithinlösung, (z.B. 50 bis 200 mM), welche unter Rühren bei Raumtemperatur im organischen Lösungsmittel hergestellt wird. Die Zeit, um Lecithin zu lösen beträgt wenige Minuten bis einige Stunden und ist vom organischen Lösungsmittel abhängig. Einige dieser Lösungen sind klar, andere trüb, wobei letztere nach Zugabe einer minimalen Menge Wasser, z.B. $w_0=1$ klar werden. Zu diesen Lösungen wird schrittweise bei Raumtemperatur Wasser zugegeben bis w_0 (Gel) erreicht ist. Wir definieren mit w_0 (Gel) exakt jenes w_0 , welches benötigt wird, um ein festes Gel zu erhalten.

w_0 (Gel) ist abhängig vom organischen Lösungsmittel und ist in der Tabelle 1 aufgeführt. Die Bildung des Gels, nach Zugabe der kritischen Menge Wasser benötigt einige Sekunden bis Minuten. Ungenügend gereinigtes Lecithin bildet keine Gele.

Merkmal dieser Gele ist eben dies, dass sie sich ganz plötzlich bilden, wenn die kritische Grenze von Wasser erreicht wird, d.h. bei $w_0 = w_0$ (Gel).

Es handelt sich hier um die Erfindung von neuen Materialien, die sich in ganz vielen organischen Systemen bilden, und obwohl die Struktur noch unbekannt ist, bilden sich diese Strukturen wahrscheinlich dank einer ausgeprägten Wechselwirkung zwischen Lecithinmolekülen und Wasser.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verschiedenen ausgewählten Systeme, welche nach dem beschriebenen Verfahren geliert werden können.

- 8 -

Die Gelbildung erfolgt sowohl mit destilliertem Wasser, als auch mit einer Salzlösung (z.B. KCl bis zu 7.4 g/l).

Die Gelbildung ist ein reversibler Prozess. Verflüssigt man das Gel durch Erwärmen, bildet es sich nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit seinen ursprünglichen Eigenschaften (z.B. Viskosität) zurück.

Für die physikalische Charakterisierung dieser organischen Gele wurden Scherviskositätsmessungen und NMR-Studien durchgeführt. Die Werte von η^* , G' und G'' bei konstanter Frequenz sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die chemische Verschiebung der Wasserprotonen (in ppm) ist bei drei verschiedenen w_0 -Werten, bei w_0 (Gel), ferner vor und nach der Gelierung, d.h. bei w_0 (Gel)-1 und bei w_0 (Gel)+1 ebenfalls in Tabelle 2 angegeben.

Es ist möglich, Gastmoleküle in dieses Lecithin-System einzubringen.

Generell können diese, je nach Löslichkeit des Gastmoleküls, sowohl in der organischen wie auch in der wässrigen Phase lokalisiert werden. Um ein homogenes System zu erhalten, werden diese Moleküle vor der Gelierung gelöst.

- 9 -

Tabelle 1

Gelsysteme mit Sojalecithin [200mM]

Lösungsmittel	$w_o(\text{Gel})$
Laurinsäureethylester	4
Laurinsäurebutylester	7
Myristinsäureethylester	5
Myristinsäureisopropylester	3
Palmitinsäureisopropylester	3
Stearinsäurebutylester	3
Isooctan	3
Cyclopentan	8
Cyclohexan	6
Cycloheptan	7
Cyclooctan	7
Cyclodecan	12
Methylcyclohexan	7
tert.-Butylcyclohexan	4
Bicyclohexyl	4
Phenylcyclohexan	12

- 10 -

1.3.5. - Triisopropylbenzol	3
Octylbenzol	6
trans - Dekalin	5
n - Pentan	3
n - Hexan	3
n - Heptan	2
n - Octan	2
n - Nonan	2
n - Decan	2
n - Undecan	2
n - Dodecan	1
n - Tridecan	1
n - Tetratradecan	2
n - Pentadecan	1
n - Hexadecan	1
n - Heptadecan	1
2.3-Dimethylbutan	4
1 - Hexen	6
1 - Octen	4
1.7 - Octadien	7

- 11 -

(1R)-(+)-trans-Pinan	6
(1R)-(+)-cis-Pinan	10
Tripropylamin	4
Tributylamin	2
Triisobutylamin	3
Trioctylamin	2
N,N - Dioctylamin	2
Dibutylether	6
2-Decenylbernstein- säureanhydrid	7

- 12 -

Fig. 2 zeigt das Absorptionsspektrum von Vitamin A-Palmitat, welches in der organischen Phase des Systems, in diesem Fall n-Hexadekan, gelöst ist. In der Abszisse wird die Wellenlänge, in der Ordinate die optische Dichte (direkt proportional zur Konzentration) aufgetragen. Das Spektrum des Vitamins im Gel (1) wird mit dem Spektrum des Vitamins in Hexadekan Lösung (2) verglichen.

Ferner integrierten wir noch andere Biomoleküle in diesen Systemen (z.B. Vitamin C und den Farbstoff Erythrosin).

- 13 -

Tabelle 2

Lösungs- mittel	w_o	NMR-Daten	Scherviskositäts Daten		
	(f)	(g)	ETA*(a,b,c)	G'(d)	G''(e)
Laurinsäure- ethylester	4	4.5745 4.5657 4.5071	c:8.822*10	7.966	4.338*10
Laurinsäure- butylester	7	4.7705 4.7603 4.7589*	c:6.294	1.608*10 ²	2.705*10 ²
Myristin- säure- ethylester	5	4.5571 4.5514 4.5084	c:1.446*10 ²	1.525*10	7.065*10
Myristin- säureiso- propylester	3	4.6029 4.5704 4.5650	c:4.146*10 ²	2.178*10	2.062*10 ²
Palmitin- säureiso- propylester	3	4.6248 4.6017 4.5914*	c:1.714*10 ²	2.728*10	8.123*10
Isooctan	2	4.8414 4.8514 4.8601	b:3.702*10 ⁴ Daten für $w_o=1$: c:2.460*10 ³	7.700*10 ³ 6.844*10 ²	7.005*10 ³ 1.022*10 ³

Erklärung der in dieser Tabelle gebrauchten Abkürzungen:

- a : ETA* bei der Frequenz $1.077 \cdot 10^{-1}$ rad/sec gemessen.
- b : ETA* " " " $2.812 \cdot 10^{-1}$ rad/sec " .
- c : ETA* " " " $5 \cdot 10^{-1}$ rad/sec " .
- d : G', elastische Komponente von G*, die im Zusammenhang mit der pro Schwingung wiedergewinnbaren Energieanteil steht (Speichermodul). Einheit : dyne*cm²
- e : G'', viskose Komponente von G*, die im Zusammenhang mit dem pro Schwingung in Wärme umgewandelten Energieanteil steht (Verlustmodul). Einheit : dyne*cm²
- f : alle Daten in dieser Kolonne zeigen den Gehalt von Wasser an, nämlich w_o , welcher für die Gelierung notwendig ist.
- g : Normalerweise wurden die NMR-Werte bei folgendem Wassergehalt ermittelt : $w_o(\text{gel})-1$, $w_o(\text{gel})$, $w_o(\text{gel})+1$.
* : Wert wurde bei $w_o(\text{gel})+2$ genommen.
Einheit : ppm

- 14 -

Beispiele

(1) Vitamin C

Zuerst wird eine wässrige Lösung von Vitamin C mit der Konzentration 0.3201 M hergestellt. Davon werden $w_0=2$ ($\approx 21.66\mu\text{l}$) entnommen und in das System Soja-Lecithin (200mM)/n-Oktan ($V=3\text{ml}$) zugegeben. Es wird ein klares Organogel erhalten.

(2) Vitamin A-Palmitat

Zu 3ml n-Hexadekan wird 16.5mg Vitamin A-Palmitat zugegeben ($\approx 1.05 \cdot 10^{-2}$ M). Um ein sinnvolles UV-Spektrum zu erhalten, entnimmt man dieser Stammlösung $60\mu\text{l}$ und gibt diese Menge zu 2.940ml n-Hexadekan, in welchem schon vorher 0.228g Soja-Lecithin gelöst worden sind. Nachdem gut gerührt ist, wird Wasser dem System zugeführt, und zwar nur $w_0=1$. (Da ja die Konzentration von Soja-Lecithin 100mM ist, bedeutet $w_0=1$ in diesem Falle natürlich eine Wassermenge von $5.41\mu\text{l}$). Das vormals trübe System wird binnen 5 Sekunden klar und die Gelierung setzt sofort ein.

Mittels UV-Spektroskopie kann bei der Wellenlänge $\lambda=327.5\text{nm}$ ein Maximum von 0.982 beobachtet werden.

Wenn man ein UV-Spektrum mit der entsprechenden Menge Vitamin A-Palmitat in n-Hexadekan aufnimmt, so erhält man ebenfalls ein Maximum bei $\lambda=327.5\text{nm}$!

(3) Vitamin B₁₂

Als System in welchem man Vitamin B₁₂ inkorporieren will, wird Soja-Lecithin (200mM)/n-Oktan ($V=3\text{ml}$) verwendet; um das entsprechende Gel zu erhalten, wird $w_0=2$ an Wasser benötigt. Vitamin B₁₂ wird vorher in Wasser gelöst und dann zugegeben. Es ist ausdrücklich zu bemerken, dass Wasser und Vitamin B₁₂

- 15 -

nicht separat, sondern zusammen zugegeben werden.

Es werden Organogele erhalten, welche drei verschiedene Konzentrationen an Vitamin B₁₂ enthalten:

- $1.624 \cdot 10^{-5}$ M

- $3.209 \cdot 10^{-5}$ M

- $6.099 \cdot 10^{-5}$ M

Das Gel ist stabil, allerdings werden nach einem Tag "rote Punkte" sichtbar.

(4) Cytochrome C

Ebenfalls für Cytochrom C verwendet man als System Soja-Lecithin(200mM)/n-Oktan (V=3ml). Um das entsprechende Gel zu erhalten, wird $w_0=2$ an Wasser benötigt.

Cytochrom C wird wie Vitamin B₁₂ vorher in Wasser gelöst. Wiederum wird Cytochrom C also zusammen mit dem Wasser zugegeben.

Es kann ein Gel erhalten werden, welches 2 verschiedene Konzentrationen an Cytochrom C enthält.

- $1.50 \cdot 10^{-5}$ M

- $2.50 \cdot 10^{-5}$ M

Auch im Falle von Cytochrome C wird ein stabiles Gel erhalten. Allerdings zeigen sich nach einem Tag wie im Falle von Vitamin B₁₂ "rote Punkte".

(5) Nifedipin

Nifedipin ist sowohl in Wasser wie auch in organischen Lösungsmitteln schlecht oder gar nicht löslich. Für die pharmazeutische Industrie ist es von grossem Interesse, dieses Herzmittel in eine Verabreichungsformulierung zu bringen, die aus Produkten besteht, welche vom Körper abgebaut werden können.

Deshalb werden Fettsäureester verwendet, um Gele mit inkorporiertem Nifedipin zu erhalten. Es ist klar zu

- 16 -

bemerken, dass Nifedipin in den Fettsäureestern allein schlecht oder in pharmazeutisch unbedeutenden Mengen löslich ist..

Wenn man aber zu einer entsprechenden Menge Nifedipin und 0.456g Soja-Lecithin 3ml Fettsäureester gibt und gut rührt, so erhält man nach 30 Minuten eine klare, gelbe Lösung.

Nifedipin kann also solubilisiert werden. Bei Zugabe der im jeweiligen System erforderlichen Menge Wasser lässt sich auch ein entsprechendes Gel erhalten. In der folgenden Tabelle 3 wird $w_o(\text{gel})$ als dasjenige definiert, welches notwendig ist, um ein entsprechendes Gel zu erhalten.

Tabelle 3

Fettsäureester	Nifedipin [mg/3ml]	$w_o(\text{gel})$
Myristinsäureethylester	32.1	5
Myristinsäureisopropylester	32.9	6
Palmitinsäureisopropylester	31.3	4
Stearinsäurebutylester	32.1	4

Patentansprüche

1. Gele, d.h. hochviskose Masse, dadurch erhältlich, dass man Lecithin oder wenigstens ein lecithinhaltiges Material mit wenigstens einem organischen Lösungsmittel mischt; diese Suspension auf eine Temperatur bis 50° C unter Rühren so lang erwärmt, bis sich wenigstens 50 gew% des Lecithins oder Lecithinmaterials gelöst haben, dann dem Gemisch Wasser in kleinen Mengen zugibt, bis die Lösung erstarrt.

2. Gele nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lecithin oder das lecithinhaltige Material in einer Menge von 0.1 bis 30 gew.%, vorzugsweise von 0.5 bis 15 gew%, bezüglich dem organischen Lösungsmittel, zugegeben wird.

3. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass Wasser in einer Menge von 0.001 bis 30 vol %, vorzugsweise 0.001 bis 10 vol.% bezüglich dem organischen Lösungsmittel, zugegeben wird.

4. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus Alkanen, Estern, Aminen, einschliesslich dem halogenierten Homologen dieser Verbindungen, inklusive Perfluorverbindungen; essentiellen Ölen, Terpenen, pflanzlichen Ölen wie Sonnenblumenöl, Olivenöl, essentiellen Aromen.

5. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel aus folgender Liste ausgewählt ist: Laurinsäureethylester, Laurinsäurebutylester, Myristinsäureethylester, Myristinsäureisopropylester, Palmitinsäureisopropylester, Stearinsäurebutylester, Isooktan, Cyclopentan, Cyclohexan,

Cycloheptan, Cyclooctan, Cyclodekan, Methylcyclohexan, ter-Butylcyclohexan, Bicyclohexyl, Phenylcyclohexan,, 1,3,5-Triisopropylbenzol, Octylbenzol, trans-Dekalin, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ mit n zwischen 2 und 15, 2,3 Dimethylbutan, 1-Hexen, 1-Okten, 1,7-Oktadien, (1R)(+) trans-Pinan, (1R)(+) cis Pinan, Tripropylamin, Tributylamin, Triisobutylamin, Trioktylamin, N,N-Dioktylamin, Dibutylether und 2-Dekanylbernsteinsäureanhydrid.

6. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch erhältlich, dass man dem Gemisch vor der Erstarrung mindestens einen Wirkstoff zugibt, vorzugsweise ein Arzneimittel mit bewiesener oder vermuteter therapeutischer Wirkung; ein Vitamin oder ein Hormon; eine oder mehrere Aminosäuren; Coenzyme und phosphathaltige Biomoleküle wie Adenosintriphosphat, Adenosidiphosphat, oder Makromoleküle wie Proteine, darunter Enzyme; und Nukleinsäuren oder Polysaccharide, darunter Heparin, Stärke, Amylose; oder Bakterien, ganze Zellen oder Teile davon, vorzugsweise Mitochondrien; wie auch Farbstoffe, Salze, Metallionen; und auch organische Stoffe wie Glyzerin, Ethylenglykole, Zucker verschiedener Arten.

7. Gele nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff entweder in der wässrigen Phase, oder in der organischen Phase, oder in den Lecithinaggregaten lokalisiert ist, und insbesondere in einer Menge von 0.0001 bis 90 gew.%, bezogen auf Lecithin, vorhanden ist, vorzugsweise in einer Menge zwischen 0.0001 bis 30 gew%.

8. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Lecithin oder das lecithinhaltige Material ganz oder zum Teil durch andere Lipide, insbesondere Phosphatide, ersetzt wird, vorzugsweise durch Phosphatidsäure, Kepheline, Inositphosphatide, Plasmalogene, Sphingomyeline, Cerebroside, Sulfatide, Ganglioside, oder

durch ein Gemisch natürlichen Ursprungs, vorzugweise Asolectine, Phosphoglyzeride, Sphingomyeline, Phosphatidylcholine; Lipide verschiedener Herkunft; wie auch synthetische wohl definierte Phospholipide und deren Mischungen; oder auch Glyzeride, die keine Phosphatgruppe enthalten, wie Glyzerin und dessen Ester.

9. Gele nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Phosphor-enthaltende Stoff in einer Menge von 0.1 bis 100gew% bezüglich dem ursprünglichen Lecithin, insbesondere im Bereich von 10 bis 100 gew%, vorhanden ist.

10. Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Wasser durch andere wasserstoffbildende Stoffe ersetzt wird, vorzugsweise durch D₂O, Glyzerin, Ethylenglycol und dessen Polymere.

11. Verwendung der Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Formkörpern.

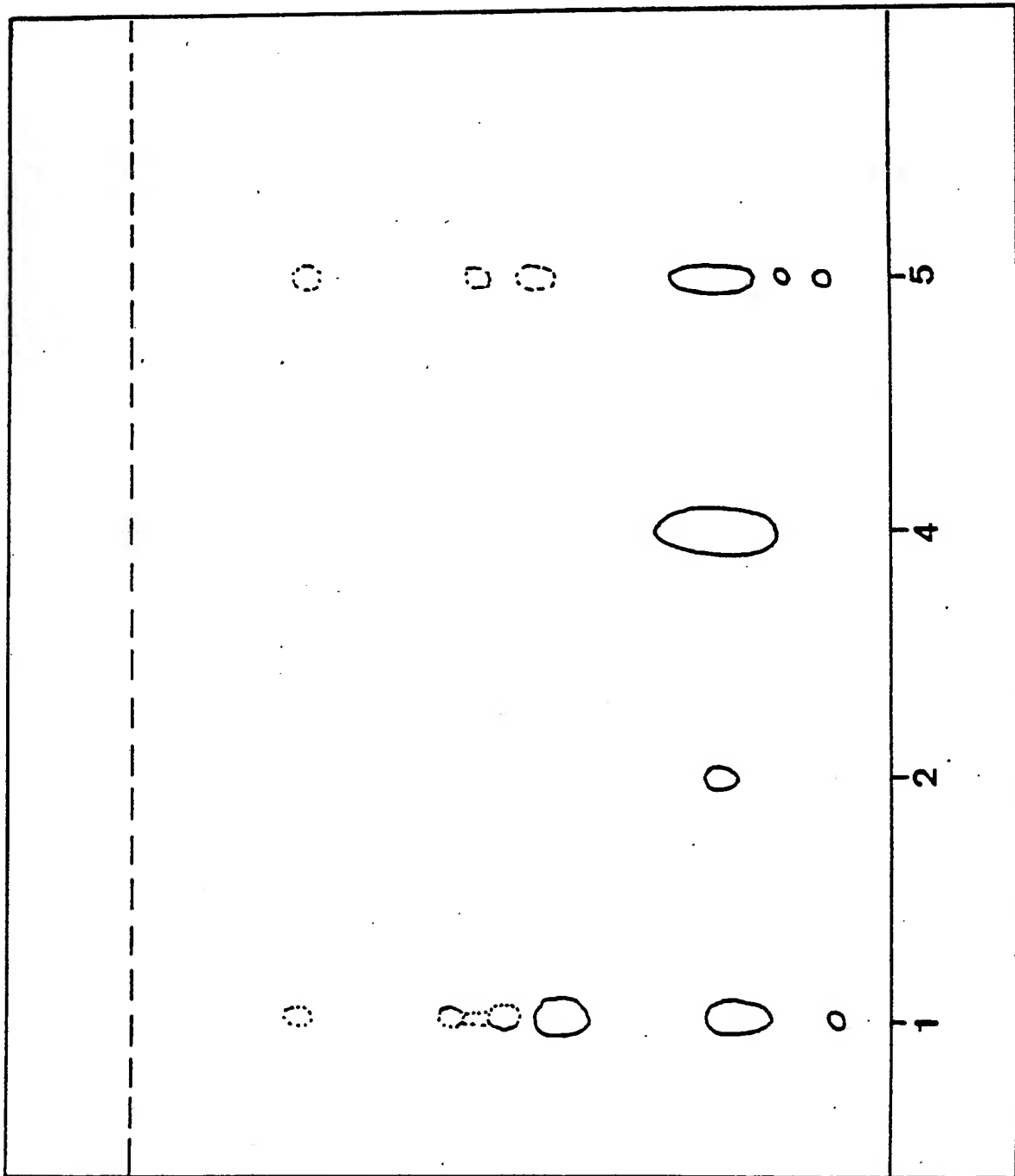
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper ein Gebrauchsgegenstand, vorzugweise ein biokompatibler Gebrauchsgegenstand, insbesondere ein Behälter, eine Kapsel, eine Folie oder ein Film, ist.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Herstellung von Formkörpern mittels Verarbeitungsmethoden erfolgt, die man bei der Verarbeitung von Polymerschmelzen anwendet, insbesondere Formpressen und Filmgiessen.

14. Verwendung der Gele nach einem der Ansprüche 1 bis 10 in der Medizin oder Pharmakologie, insbesondere als pharmazeutische Präparate, oder in der Biotechnologie, vorzugsweise als Enzym- oder Zellenträger.

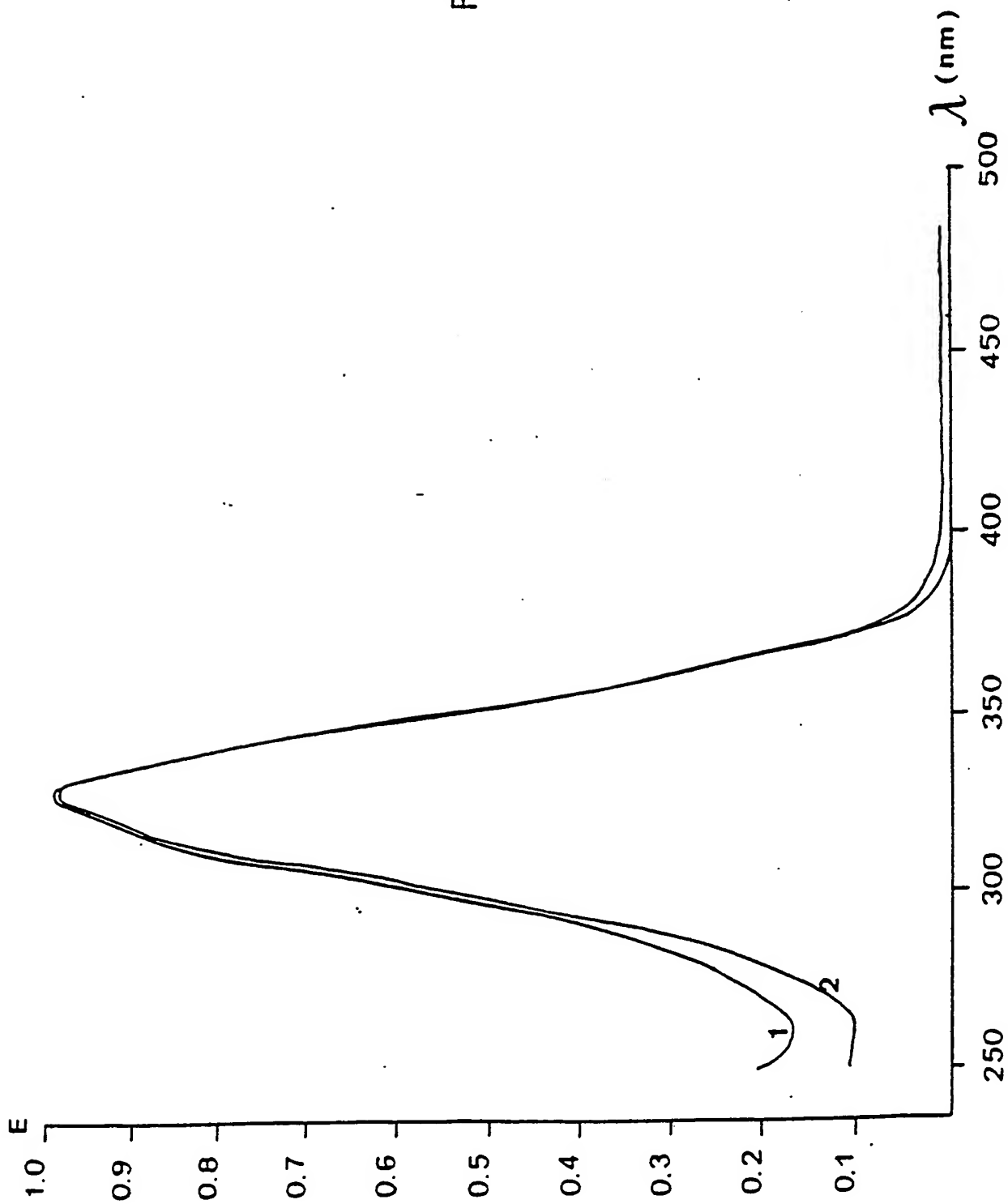
1/4

Fig. 1



2/4

Fig. 2



3/4

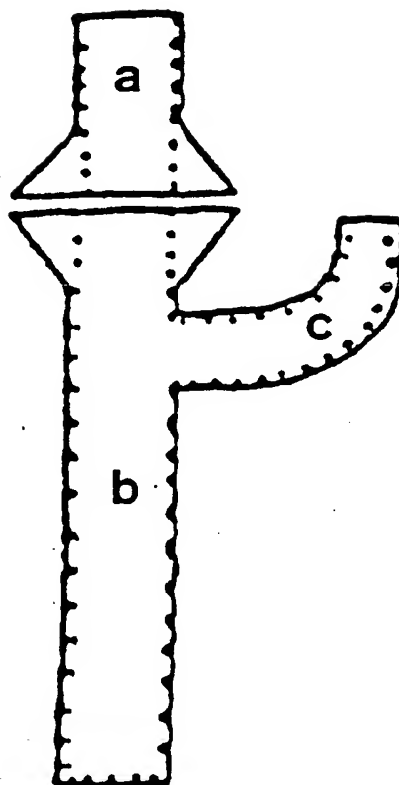
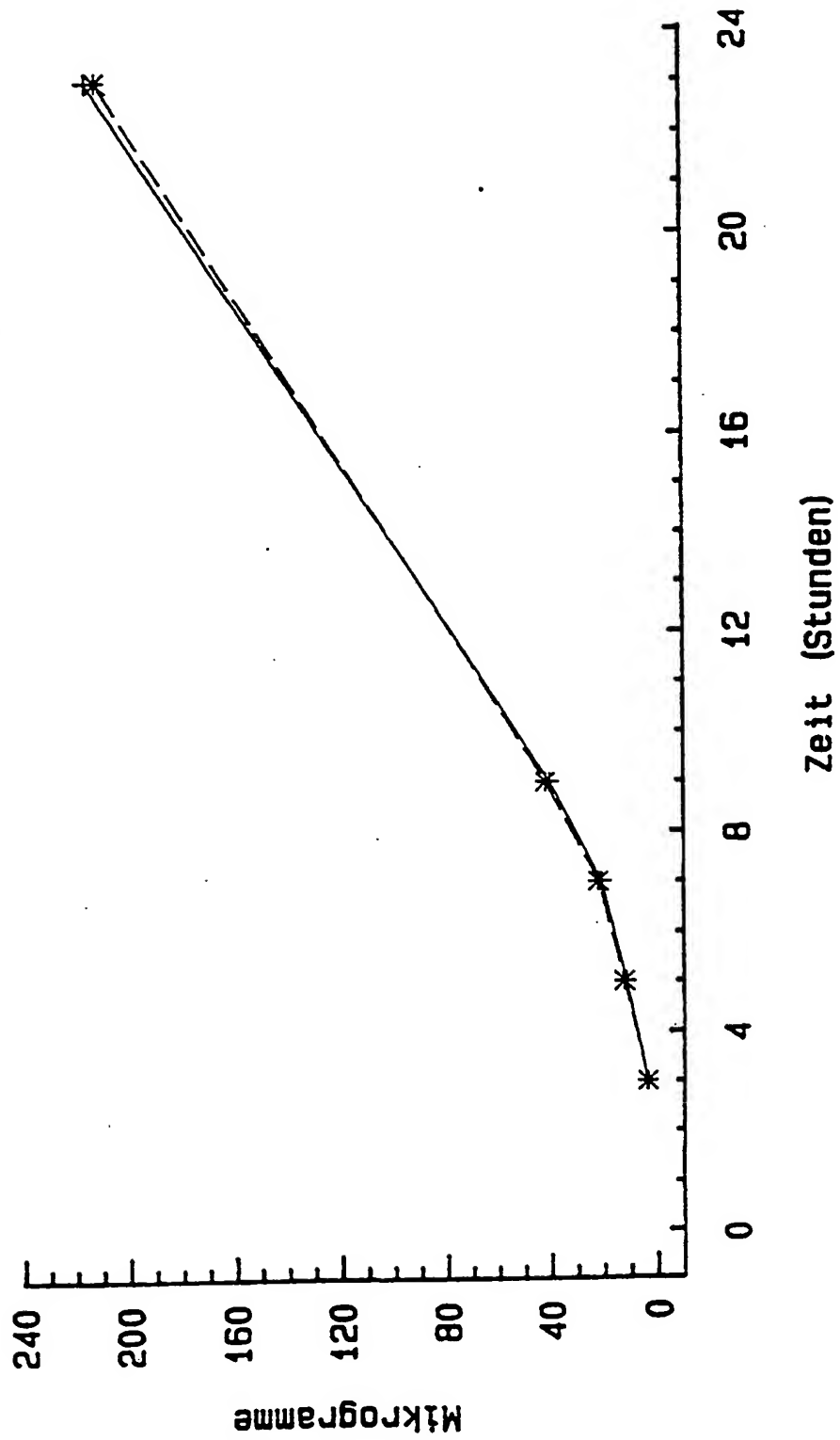


Fig. 3

4/4

Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 88/00114

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ B 01 F 17/00; A 61 K 9/10		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl ⁴	A 61 K; A 23 J	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁸	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	DE, C, 388023 (E. MERCK CHEMISCHE FABRIK) 7 January 1924, see page 1, lines 28-33 --	1
A	Goldschmidt Informiert, volume 57, 1982, (Essen, DE) M. Stupar et al. : "Herstellung von Mi emulsionsgelen mit TEGOR -Tensiden", pages 22-28, see page 23, right hand column, paragraphs 4,5 --	1
A	Voigt: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie 1973, (Berlin, DE) see page 382, paragraphs 23.5.5.2.Lecithin --	1
X	WO, A, 86/02264 (LUISI P.L.) 24 April 1986, see page 8, lines 11-16; page 7, lines 8-10 cited in the application -- ./.	1,2,4,6,14
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
9 August 1988 (09.08.88)	02 September 1988 (02.09.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
P, A	EP, A, 0227012 (KAU CORP.) 1 July 1987, see page 5, paragraph 6, page 6, paragraphs 1,2; page 10, paragraphs 2,3 page 13, paragraph 3 -----	1,3,4,6,14

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

CH 8800114

SA 22901

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/08/88
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-C- 388023		Keine	
WO-A- 8602264	24-04-86	AU-A- 4961285	02-05-86
		EP-A- 0197987	22-10-86
		CH-B- 662944	13-11-87
EP-A- 0227012	01-07-87	JP-A- 62234540	14-10-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 88/00114

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. B 01 F 17/00; A 61 K 9/10																				
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: right; margin-right: 50px;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int. Cl. 4</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K; A 23 J</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. 4	A 61 K; A 23 J														
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																			
Int. Cl. 4	A 61 K; A 23 J																			
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Art*</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">DE, C, 388023 (E. MERCK CHEMISCHE FABRIK) 7. Januar 1924, siehe Seite 1, Zeilen 28-33 --</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Goldschmidt Informiert, Band 57, 1982, (Essen, DE) M. Stupar et al.: "Herstellung von Mikro- emulsionsgelen mit TEGOR^R -Tensiden", Seiten 22-28; siehe Seite 23, rechte Spalte, Abschnitte 4,5 --</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">R. Voigt: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie 1973, (Berlin, DE) siehe Seite 382, Abschnit 23.5.5.2. Lezithine --</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">WO, A, 86/02264 (LUISI P.L.) 24. April 1986, siehe Seite 8, Zeilen 11-16; Seite 7, Zeilen 8-10 (in der Anmeldung erwähnt) --</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1, 2, 4, 6, 14</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">./.</td> </tr> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	DE, C, 388023 (E. MERCK CHEMISCHE FABRIK) 7. Januar 1924, siehe Seite 1, Zeilen 28-33 --	1	A	Goldschmidt Informiert, Band 57, 1982, (Essen, DE) M. Stupar et al.: "Herstellung von Mikro- emulsionsgelen mit TEGOR ^R -Tensiden", Seiten 22-28; siehe Seite 23, rechte Spalte, Abschnitte 4,5 --	1	A	R. Voigt: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie 1973, (Berlin, DE) siehe Seite 382, Abschnit 23.5.5.2. Lezithine --	1	X	WO, A, 86/02264 (LUISI P.L.) 24. April 1986, siehe Seite 8, Zeilen 11-16; Seite 7, Zeilen 8-10 (in der Anmeldung erwähnt) --	1, 2, 4, 6, 14			./.
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³																		
X	DE, C, 388023 (E. MERCK CHEMISCHE FABRIK) 7. Januar 1924, siehe Seite 1, Zeilen 28-33 --	1																		
A	Goldschmidt Informiert, Band 57, 1982, (Essen, DE) M. Stupar et al.: "Herstellung von Mikro- emulsionsgelen mit TEGOR ^R -Tensiden", Seiten 22-28; siehe Seite 23, rechte Spalte, Abschnitte 4,5 --	1																		
A	R. Voigt: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie 1973, (Berlin, DE) siehe Seite 382, Abschnit 23.5.5.2. Lezithine --	1																		
X	WO, A, 86/02264 (LUISI P.L.) 24. April 1986, siehe Seite 8, Zeilen 11-16; Seite 7, Zeilen 8-10 (in der Anmeldung erwähnt) --	1, 2, 4, 6, 14																		
		./.																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>																				
IV. BESCHEINIGUNG <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 9. August 1988 </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">02 SEP 1988</div> </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="padding: 5px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 9. August 1988	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">02 SEP 1988</div>	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>														
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 9. August 1988	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">02 SEP 1988</div>																			
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>																			

III.EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	EP, A, 0227012 (KAU CORP.) 1. Juli 1987, siehe Seite 5, Abschnitt 6, Seite 6, Abschnitte 1,2; Seite 10, Abschnitte 2,3; Seite 13, Abschnitt 3 -----	1,3,4,6,14

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

CH 8800114
SA 22901

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/08/88.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-C- 388023		Keine	
WO-A- 8602264	24-04-86	AU-A- 4961285	02-05-86
		EP-A- 0197987	22-10-86
		CH-B- 662944	13-11-87
EP-A- 0227012	01-07-87	JP-A- 62234540	14-10-87

EPO FORM P0073

THIS PAGE BLANK (USPTO)